

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
26 février 2004 (26.02.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/016580 A3(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

C07C 229/22, A61K

31/198, C07C 237/12, 271/22, 251/24

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002447

(22) Date de dépôt international : 1 août 2003 (01.08.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/10306

14 août 2002 (14.08.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : PREST-  
WICK PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; Suite  
1475, 1825 K Street N.W., Washington, DC 20006 (US).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :  
CLARENCE-SMITH, Kathleen [FR/US]; 1623 31st  
Street, N.W., Washington, DC 20015 (US). CONTR-  
ERAS, Jean-Marie, Georges [FR/FR]; 1A, rue des  
Lilas, F-67640 Fegersheim (FR). DEYON, Laurence,  
Nathalie [FR/FR]; 172, rue de Lyon, F-67400 Illkirch  
(FR). WERMUTH, Camille, Georges [FR/FR]; 3, rue de  
la Côte-d'Azur, F-67100 Strasbourg (FR).(74) Mandataire : METZ, Paul; Cabinet Metz Patni, B.P. 63,  
63, rue de la Ganzau, F-67024 Strasbourg Cedex (FR).(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

- relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un brevet (règle 4.17.ii) pour toutes les désignations
- relative au droit du déposant de revendiquer la priorité de la demande antérieure (règle 4.17.iii) pour toutes les désignations

## Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale:

8 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: DERIVATIVES OF GLYCINERGIC R(+)-2-AMINO-3-HYDROXYPROPANOIC ACID

(54) Titre : DERIVES DE L'ACIDE R(+)-2-AMINO-3-HYDROXYPROPANOIQUE A ACTION GLYCINERGIQUE

(57) Abstract: The invention relates to the use of derivatives of R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoic acid which is substituted on the azote by a group: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, 3-oxo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, 3-oxo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alken-2-yl, phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, phenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, gem-diphenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, gem-diphenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkanoyl, optionally N-substituted alanyl, optionally N,N'-disubstituted lysinoyl, phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidene or gem-diphenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidene, and the pharmaceutically-acceptable salts thereof for the preparation of medicaments that are intended for the treatment of diseases of the CNS due to reduced glycinergic transmission, such as for the treatment of autism, schizophrenia and Alzheimer's disease.(57) Abrégé : On décrit l'utilisation de dérivés de l'acide R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque, substitué sur l'azote par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, 3-oxo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, 3-oxo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alcén-2-yle, phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, gem-di-phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, gem-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyle, alanyle éventuellement N-substitué, lysinoyle éventuellement N,N'-disubstitué, phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène ou gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène, et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés au traitement de maladies du SNC dues à une transmission glycinergique réduite, notamment au traitement de l'autisme, de la schizophrénie et de la maladie d'Alzheimer.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No  
PCT/FR 03/02447

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C229/22 A61K31/198 C07C237/12 C07C271/22 C07C251/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 03472 A (CHIESI FARMACEUTICI) 29 January 1998 (1998-01-29) examples 1A, 4C	9
X	EP 0 528 172 A (J. URIACH) 24 February 1993 (1993-02-24) example 30	9
X	ROBERT HÄNER ET AL.: "155. Preparation and C-Alkylation of Enantiomerically Pure S-Phenyl Aziridinecarbothioates. On the Structure of Small-Ring Ester Lithium Enolates" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 70, no. 7, 1987, pages 1676-1693, XP002239526 BASEL CH page 1691, line 37 - line 40	9

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 2004

Date of mailing of the international search report

27/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No

PCT/FR 03/02447

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUSAN E. GIBSON ET AL.: "Synthesis of Conformationally constrained Phenylalanine Analogues via 7-, 8- and 9-endo Heck Cyclisations" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., no. 4, 1997, pages 447-455, XP002239527 CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB ISSN: 0300-922X page 451, column 2, line 42 -page 452, column 2, line 14 ----	9
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 76, no. 7, 14 February 1972 (1972-02-14) Columbus, Ohio, US; abstract no. 34561t, A. BALOG ET AL.: "Peptides. XI. Use of Serine N-Protected with beta-Dicarbonyl Compounds in Peptide Synthesis" page 347; column 1; XP002239529 abstract -& "FORMULAS C6H10N8-C9H13BrPb" CHEMICAL ABSTRACTS (9TH COLLECTIVE INDEX), vol. 76-85, 1972 - 1976, page 2920F XP002239528 Columbus Ohio,US page 2920F, column 3, line 84 - line 85 & REV. ROUM.CHIM., vol. 16, no. 10, 1971, pages 1601-1611, ----	9
A	US 6 228 875 B1 (GUOCHUAN TSAI ET AL.) 8 May 2001 (2001-05-08) column 1, line 50 -column 2, line 21 column 7, line 2 - line 36; claims; examples ----	1,7-9
A	US 5 837 730 A (DANIEL C. JAVITT) 17 November 1998 (1998-11-17) cited in the application column 7, line 1 -column 14, line 21; claims ----	1,7-9
A	US 5 854 286 A (DANIEL C. JAVITT ET AL.) 29 December 1998 (1998-12-29) cited in the application column 5, line 20 -column 9, line 53; claims -----	1,7-9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/02447

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9803472	A	29-01-1998	IT MI961544 A1	23-01-1998
			AT 237584 T	15-05-2003
			AU 729176 B2	25-01-2001
			AU 3695297 A	10-02-1998
			CA 2261259 A1	29-01-1998
			CN 1225625 A	11-08-1999
			CZ 9900182 A3	16-06-1999
			DE 69721052 D1	22-05-2003
			DE 69721052 T2	05-02-2004
			DK 951465 T3	11-08-2003
			WO 9803472 A1	29-01-1998
			EP 0951465 A1	27-10-1999
			ES 2195158 T3	01-12-2003
			ID 17999 A	19-02-1998
			IL 128020 A	21-04-2002
			JP 2001506577 T	22-05-2001
			NO 990300 A	22-01-1999
			NZ 333869 A	26-05-2000
			RU 2174511 C2	10-10-2001
			SI 951465 T1	31-08-2003
			TR 9900087 T2	22-03-1999
			US 6114391 A	05-09-2000
			ZA 9706479 A	02-03-1998
EP 528172	A	24-02-1993	ES 2036926 A1	01-06-1993
			CA 2075673 A1	09-02-1993
			EP 0528172 A1	24-02-1993
			JP 5213879 A	24-08-1993
			MX 9204563 A1	01-02-1993
US 6228875	B1	08-05-2001	US 2002193429 A1	19-12-2002
			US 2002035145 A1	21-03-2002
			AU 765603 B2	25-09-2003
			AU 3557199 A	01-11-1999
			CA 2328197 A1	21-10-1999
			DE 1073432 T1	07-02-2002
			EP 1073432 A2	07-02-2001
			ES 2164040 T1	16-02-2002
			HU 0101627 A2	28-10-2001
			JP 2002511409 T	16-04-2002
			WO 9952519 A2	21-10-1999
US 5837730	A	17-11-1998	CA 2239624 A1	12-06-1997
			EP 0871440 A1	21-10-1998
			IL 124536 A	19-03-2001
			JP 2000501707 T	15-02-2000
			US 2002161048 A1	31-10-2002
			WO 9720552 A1	12-06-1997
			WO 9720553 A1	12-06-1997
			US 6162827 A	19-12-2000
			US 2002013364 A1	31-01-2002
			US 5854286 A	29-12-1998
			US 2002010212 A1	24-01-2002
US 5854286	A	29-12-1998	US 2002161048 A1	31-10-2002
			US 6162827 A	19-12-2000
			US 2002013364 A1	31-01-2002
			US 2002010212 A1	24-01-2002

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/02447

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5854286	A	CA 2239624 A1	12-06-1997
		EP 0871440 A1	21-10-1998
		IL 124536 A	19-03-2001
		JP 2000501707 T	15-02-2000
		WO 9720552 A1	12-06-1997
		WO 9720553 A1	12-06-1997
		US 5837730 A	17-11-1998

---

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/02447

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C229/22 A61K31/198 C07C237/12 C07C271/22 C07C251/24

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 03472 A (CHIESI FARMACEUTICI) 29 janvier 1998 (1998-01-29) exemples 1A, 4C ---	9
X	EP 0 528 172 A (J. URIACH) 24 février 1993 (1993-02-24) exemple 30 ---	9
X	ROBERT HÄNER ET AL.: "155. Preparation and C-Alkylation of Enantiomerically Pure S-Phenyl Aziridinecarbothioates. On the Structure of Small-Ring Ester Lithium Enolates" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 70, no. 7, 1987, pages 1676-1693, XP002239526 BASEL CH page 1691, ligne 37 - ligne 40 ---	9
-/--		



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 février 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/02/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Zervas, B

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>SUSAN E. GIBSON ET AL.: "Synthesis of Conformationally constrained Phenylalanine Analogues via 7-, 8- and 9-endo Heck Cyclisations"</p> <p>JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., no. 4, 1997, pages 447-455, XP002239527 CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB ISSN: 0300-922X page 451, colonne 2, ligne 42 -page 452, colonne 2, ligne 14</p>	9
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 76, no. 7, 14 février 1972 (1972-02-14) Columbus, Ohio, US; abstract no. 34561t, A. BALOG ET AL.: "Peptides. XI. Use of Serine N-Protected with beta-Dicarbonyl Compounds in Peptide Synthesis" page 347; colonne 1; XP002239529 abrégé -&amp; "FORMULAS C6H10N8-C9H13BrPb" CHEMICAL ABSTRACTS (9TH COLLECTIVE INDEX), vol. 76-85, 1972 - 1976, page 2920F XP002239528 Columbus Ohio, US page 2920F, colonne 3, ligne 84 - ligne 85 &amp; REV. ROUM.CHIM., vol. 16, no. 10, 1971, pages 1601-1611,</p>	9
A	<p>US 6 228 875 B1 (GUOCHUAN TSAI ET AL.) 8 mai 2001 (2001-05-08) colonne 1, ligne 50 -colonne 2, ligne 21 colonne 7, ligne 2 - ligne 36; revendications; exemples</p>	1,7-9
A	<p>US 5 837 730 A (DANIEL C. JAVITT) 17 novembre 1998 (1998-11-17) cité dans la demande colonne 7, ligne 1 -colonne 14, ligne 21; revendications</p>	1,7-9
A	<p>US 5 854 286 A (DANIEL C. JAVITT ET AL.) 29 décembre 1998 (1998-12-29) cité dans la demande colonne 5, ligne 20 -colonne 9, ligne 53; revendications</p>	1,7-9

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/02447

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9803472	A	29-01-1998	IT MI961544 A1	23-01-1998
			AT 237584 T	15-05-2003
			AU 729176 B2	25-01-2001
			AU 3695297 A	10-02-1998
			CA 2261259 A1	29-01-1998
			CN 1225625 A	11-08-1999
			CZ 9900182 A3	16-06-1999
			DE 69721052 D1	22-05-2003
			DE 69721052 T2	05-02-2004
			DK 951465 T3	11-08-2003
			WO 9803472 A1	29-01-1998
			EP 0951465 A1	27-10-1999
			ES 2195158 T3	01-12-2003
			ID 17999 A	19-02-1998
			IL 128020 A	21-04-2002
			JP 2001506577 T	22-05-2001
			NO 990300 A	22-01-1999
			NZ 333869 A	26-05-2000
			RU 2174511 C2	10-10-2001
			SI 951465 T1	31-08-2003
			TR 9900087 T2	22-03-1999
			US 6114391 A	05-09-2000
			ZA 9706479 A	02-03-1998
EP 528172	A	24-02-1993	ES 2036926 A1	01-06-1993
			CA 2075673 A1	09-02-1993
			EP 0528172 A1	24-02-1993
			JP 5213879 A	24-08-1993
			MX 9204563 A1	01-02-1993
US 6228875	B1	08-05-2001	US 2002193429 A1	19-12-2002
			US 2002035145 A1	21-03-2002
			AU 765603 B2	25-09-2003
			AU 3557199 A	01-11-1999
			CA 2328197 A1	21-10-1999
			DE 1073432 T1	07-02-2002
			EP 1073432 A2	07-02-2001
			ES 2164040 T1	16-02-2002
			HU 0101627 A2	28-10-2001
			JP 2002511409 T	16-04-2002
			WO 9952519 A2	21-10-1999
US 5837730	A	17-11-1998	CA 2239624 A1	12-06-1997
			EP 0871440 A1	21-10-1998
			IL 124536 A	19-03-2001
			JP 2000501707 T	15-02-2000
			US 2002161048 A1	31-10-2002
			WO 9720552 A1	12-06-1997
			WO 9720553 A1	12-06-1997
			US 6162827 A	19-12-2000
			US 2002013364 A1	31-01-2002
			US 5854286 A	29-12-1998
			US 2002010212 A1	24-01-2002
US 5854286	A	29-12-1998	US 2002161048 A1	31-10-2002
			US 6162827 A	19-12-2000
			US 2002013364 A1	31-01-2002
			US 2002010212 A1	24-01-2002



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/02447

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5854286 A		CA 2239624 A1	12-06-1997
		EP 0871440 A1	21-10-1998
		IL 124536 A	19-03-2001
		JP 2000501707 T	15-02-2000
		WO 9720552 A1	12-06-1997
		WO 9720553 A1	12-06-1997
		US 5837730 A	17-11-1998
<hr/>			